UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1973 THESE N° 10

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

PAR

Ulysse COCO

né le 31.7.1944

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

21 Fevrier 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE : LE PIMOZIDE

PRESIDENT : Professeur DUCHE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0026

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1972 — THESE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplome d'Etat)

PAR

Ulysse COCO

né le 31.7.1944

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE :

LE PIMOZIDE

PRESIDENT : Professeur DUCHE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Didier-Jacques DUCHE

Professeur Agrégé de la Chaire de
Psychiatrie Infantile de la
Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière
à PARIS.

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse .

A Monsieur le Docteur René DIGO

Ancien Chef de Clinique à la
Faculté de Médecine de PARIS.

Médecin des Hopitaux Psychiatriques
de la Seine .

Licencié es Lettres .

en témoignage de reconnaissance pour l'acceuil qu'il m'a réservé dans son Service,
pour m'avoir permis d'y réaliser ce travail et pour le rôle qu'il a bien voulu jouer dans ma formation .

A Monsieur le Docteur Etienne TRILLAT

Médecin des Hopitaux Psychiatriques
de la Seine .

qui m'a guidé avec bienveillance et
compréhension dans l'approche de la psychiatrie,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
mon très amical remerciement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de NANTES,

avec ma profonde gratitude pour l'enseignement
qu'ils m'ont prodigué .

A Monsieur le Professeur Jean GUENEL

Professeur Agrégé de la Chaire de
Pathologie Générale et de Néphrologie
à la Faculté de Médecine de NANTES .

en témoignage de ma profonde admiration et
de mon fidèle attachement .

A ma Famille .

A tous ceux qui me sont chers .

C O N T R I B U T I O N   A   L ' E T U D E

D ' U N   N O U V E A U   N E U R O L E P T I Q U E   :

L E   P I M O Z I D E

I N T R O D U C T I O N

Depuis la découverte de la chlorpromazine en 1952, on sait quel prodigieux essor a connu la chimiothérapie des maladies mentales. On connait aussi l'importance théorique et pratique que tous les auteurs accordent à la prescription médicamenteuse en tant que médiateur de la relation médecin-malade et d'une manière générale en tant que composante dynamique du fonctionnement des institutions de soins aux malades mentaux .

En ce qui concerne les effets pharmacologiques spécifiques des psychotropes, les recherches actuelles prennent une orientation nouvelle . A côté de la recherche de drogues à action encore plus sélective, qu'il s'agisse de nouveaux dérivés à partir de noyaux chimiques déjà connus, ou qu'il s'agisse de molécules originales, les chercheurs se préoccupent de la découverte de nouveaux corps qui seraient caractérisés non seulement par leur effet antipsychotique, mais aussi par l'absence totale d'effets secondaires et par une durée d'action prolongée . Sur le plan pratique, on conçoit aisément l'intérêt de tels neuroleptiques. Par ailleurs, sur le plan théorique, de tels médicaments ouvrent de nouvelles perspectives de réflexion quant à leur mécanisme d'action, dans la mesure où les effets secondaires sont classique-

..../...

ment considérés comme inévitables, voire même indispensables à l'efficacité thérapeutique .

C'est dans ce cadre qu'il faut situer l'étude expérimentale que nous avons effectuée et dont nous rapportons ici les résultats. Cette étude concerne une molécule originale, le pimozide, qui est le représentant d'une série chimique nouvelle : les diphényl-butyl-pipéridines . Les travaux cliniques antérieurs mettent surtout en évidence l'excellente tolérance du produit, son activité prolongée permettant une seule prise quotidienne et l'action favorisante dans le sens de la recherche du contact et de l'intégration sociale .

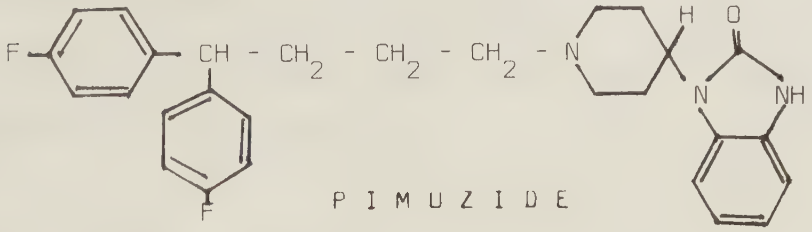
Nous n'avons pas choisi une catégorie nosographique particulière mais une série de malades hospitalisés pour la plupart depuis de nombreuses années, manifestant une absence de réaction favorable aux thérapeutiques classiques ou se plaignant de troubles secondaires en rapport avec le traitement .

Nous exposerons successivement :

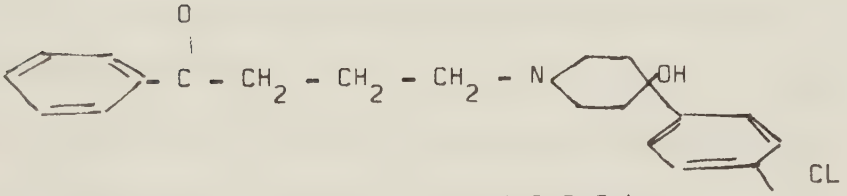
- la pharmacologie du pimozide ,
- les malades étudiés et la conduite du traitement,
- les observations ,
- les résultats thérapeutiques .

P H A R M A C O L O G I E

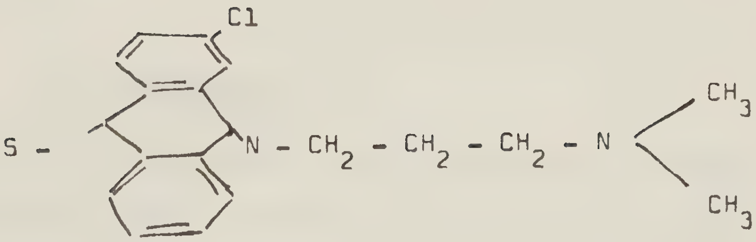
Le pimozide est le premier représentant d'une série chimique nouvelle, les diphényl - butyl - pipéridines .



P I M U Z I D E



H A L O P E R I D O L



C H L O R P R O M A Z I N E

Nous nous référerons aux études pharmacologiques de JANSSEN et ses collaborateurs, qui ont fait une étude comparative du pimozide, de l'halopéridol, et de la chlorpromazine, en utilisant une grande variété d'espèces animales, particulièrement le rat, le chièn et le singe .

I - TOXICITE .-

1 - Toxicité aigüe .-

La toxicité aigüe étudiée chez les différents animaux d'expérience fait apparaître que la toxicité aigüe du produit est très faible. (cf. tableau I) .

2 - Toxicité chronique .-

L'administration quotidienne du produit pendant 18 mois, à la dose de 1,25 mg/kg chez le chien ne provoque pas de modification du poids corporel, pas d'altération des fonctions et des organes étudiés, pas de changement de l'hémogramme et des analyses biochimiques, pas de troubles du comportement des animaux traités .

3 - Tératogénèse .-

L'étude tératologique a été réalisée chez la souris, le rat et le lapin avec une gamme posologique très large par voie orale et par voie sous-cutanée et dans certains cas sur plusieurs générations .

Aucune action tératogène n'a été mise en évidence .

D R O G U E	DOSE ORALE (mg/kg)	NOMBRE DE RATS	NOMBRE DE RATS SURVIVANTS APRES									
			H E U R E S				J O U R S					
			1	3	6	24	2	3	4	5	6	7
PIMOZIDE	40	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	160	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
	320	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
	640	10	10	10	10	9	7	7	7	7	7	7
	1280	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8
	2560	10	10	10	10	10	10	9	8	8	8	8
	5120	10	10	10	10	10	7	7	7	6	6	6
HALOPERIDOL	40	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	160	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	320	10	8	8	7	5	5	4	4	4	4	4
	640	10	8	7	6	3	2	2	2	2	2	2
	1280	10	10	7	7	2	1	0	0	0	0	0
CHLORPROMAZINE	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	40	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	80	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9
	160	10	10	10	10	10	9	8	4	4	3	3
	320	10	10	10	10	10	8	1	1	1	1	1
	640	10	10	10	10	9	5	0	0	0	0	0

T A B L E A U I : TOXICITE AIGUE CHEZ LE RAT .

II - EFFETS PHARMACOLOGIQUES GENERAUX .-

1- ACTION CATALEPTIQUE .

La catalepsie peut être considérée comme une mesure des effets secondaires extra-pyramidaux .

Chez le rat, l'effet cataleptique est obtenu pour des doses relativement faibles .

On s'aperçoit que le pimozide se montre aussi actif par voie orale que par voie sous-cutanée, ce qui n'est pas le cas de l'halopéridol et de la chlorpromazine. Pour ces deux derniers produits, l'administration par voie sous-cutanée est beaucoup plus efficace que par la voie orale .

L'expérience montre donc que le pimozide administré par voie orale est remarquablement résorbé . (Tableau II) .

2- PTOSE PALPEBRALE .

La ptose palpébrale est représentative d'un neuroleptique sédatif provoquant le sommeil. Le pimozide comme l'halopéridol et la chlorpromazine, est capable d'induire une ptose palpébrale. L'action se déclanche avec retard mais a une longue durée . Au contraire, la chlorpromazine a un effet rapide, de brève durée . L'effet neuroleptique est 23 fois plus grand que l'effet hypno-sédatif (4 fois par la chlorpromazine). (cf. Tableau III).

COMPARAISON ENTRE LES DOSES (mg/kg) EFFICACES DE PIMOZIDE PAR VOIE ORALE ET SOUS-CUTANEE			
EPREUVE PHARMACOLOGIQUE		SC	Per OS
R A T	PTOSE PALPEBRALE	2,5	2,5
	CATALEPSIE	0,2	0,22
	JUMPING BOX	0,1	0,1
C H I E N	JUMPING BOX	0,1	0,2
	ANTAGONISME A L'APOMORPHINE	0,012	0,018

T A B L E A U II

3- ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME .

L'antagonisme vis à vis de la noradrénaline est représentatif des effets hypotenseurs du produit. On s'aperçoit que le pimozide se rapproche de l'halopéridol mais son profil d'action est très différent de la chlorpromazine . Comparé à celle-ci, le pimozide se montre dans les mêmes conditions : 360 fois moins hypotenseur . (cf. Tableau III) .

SIGNIFICATION CLINIQUE	EPREUVE PHARMACOLOGIQUE	PIMOZIDE	CHLORPRO-MAZINE
EFFETS EXTRA-PYRAMIDAUX	CATALEPSIE DA.50 (RAT voie S.C.)	12,5 mg/kg	2 mg/kg
	RAPPORT : DOSE INDUCTRICE CATALEPSIE / DOSE ANTAGONISTE AMPHETAMINE	113	3
EFFETS HYPNOSEDATIFS	PTOSE PALPEBRALE DA.50 (RAT voie S.C)	2,5 mg/kg	2 mg/kg
	RAPPORT : DOSE INDUCTRICE PTOSE PALPEBRALE / DOSE ANTAGONISTE AMPHETAMINE	23	4
	HYPOTENSION DA.50 (RAT voie S.C.)	40 mg/kg	2,5 mg/kg
	ANTAGONISME DE LA MORADRENALINE DA.50 (RAT voie S.C.)	40 mg/kg	0,60 mg/kg
	RAPPORT : DOSE ANTAGONISTE MORADRENALINE / DOSE ANTAGONISTE AMPHETAMINE	363	1

TABLEAU III

III - EFFETS SELECTIFS .-

1- Antagonisme des stimulants centraux .

Les épreuves d'antagonisme vis à vis des stimulants centraux ont été étudiées comparativement à l'action de l'halopéridol et de la chlorpromazine . Comme le montre le tableau IV, les tests ont révélé que le pimozide est un puissant inhibiteur des stimulants centraux . Son action apparait lentement mais est beaucoup plus prolongée que celle des substances de référence . (Pimozide 24 heures, Halopéridol 15 heures, Chlorpromazine 8 heures).

2- Effets sur le comportement animal .

Différents tests ont été utilisés pour étudier le comportement par exemple en soumettant l'animal à des stimuli nocipeptifs provoquant sa fuite .

Dans le test du Jumping Box, les rats sont placés dans une cage divisée en deux compartiments. Le plancher de chaque compartiment est constitué par une grille qui peut être électrifiée. Le rat apprend à éviter les chocs électriques en sautant d'un compartiment à l'autre dès qu'il entend une sonnette d'alarme .

L'expérience a été répétée sous d'autres formes, par exemple à l'aide du test de SIDMAN qui utilise un appareillage plus compliqué : l'animal doit actionner un levier dès que le signal retentit, s'il veut éviter la décharge électrique .

Ces tests montrent que le pimozide a un effet inhibiteur puissant . Cet effet se traduit par une baisse de l'efficience de l'animal qui reçoit de plus en plus de décharges électriques.

Au cours de ces épreuves, l'action du pimozide apparaît lentement mais sa durée est bien plus longue que celle de l'halopéridol et de la chlorpromazine .

ANTAGONISME DES STIMULANTS CENTRAUX

EPREUVE PHARMACOLOGIQUE PAR VOIE SOUS-CUTANEE	DA 50 mg/kg		POUR UNE ACTIVITE PROLONGEE SUR 12 H. DA 50	
	PIMOZIDE	CHLORPRO-MAZINE	PIMOZIDE	CHLORPRO-MAZINE
ANTAGONISME DE L'AMPHETAMINE (chez le RAT)	0,11	0,63	0,29	26
ANTAGONISME DE L'APOMORPHINE (chez le RAT)	0,17	10	0,8	28

TABLEAU IV

IV.- DISTRIBUTION DANS LE CERVEAU . METABOLISME . EXCRETION .

1. Distribution dans le cerveau.

La distribution du pimozide dans le cerveau a été étudiée chez le chien à l'aide du produit marqué par le tritium . On injecte au chien le produit par voie sous-cutanée et l'animal est sacrifié au moment du pic de radioactivité . La plus grande concentration du produit se retrouve au niveau de l'hypophyse, du noyau caudé, du plancher du 4ème ventricule, et des aires A_9, A_{10} . Le mécanisme d'action du produit est discuté, mais on admet l'existence dans ces aires de récepteurs fonctionnels assurant une rétention sélective du produit .

2. Métabolisme . Excrétion .

La résorption, le métabolisme et l'excrétion ont été étudiés chez le rat. La plus grande partie de la radioactivité est éliminée dans les fèces, mais aussi dans les urines, essentiellement sous forme de pimozide inchangé .

Comme il a été montré que dans les différentes aires cérébrales la radioactivité était dûe au pimozide lui-même, il semble raisonnable de penser que les effets pharmacologiques sont dûs au produit lui-même et non à un de ses métabolites .

C O N C L U S I O N S .-

Toutes ces expériences montrent que le pimozide est un neuroleptique dont le profil se rapproche plus de l'halopéridol que de la chlorpromazine.

Les caractéristiques en sont les suivantes :

1 - A la différence de bien d'autres neuroleptiques, le pimozide est aussi actif par voie orale que par voie injectable .

2 - Sa durée d'action est prolongée. Une dose unique par voie orale agit efficacement pendant 24 heures .

3 - l'apparaition de l'effet est lente et progressive .

4 - Malgré l'intensité et la durée de son action, il se montre relativement peu toxique aussi bien dans les expériences de toxicité aigüe que de toxicité chronique.

5 - Les effets secondaires sont d'une manière significative beaucoup plus bas que les effets habituels des drogues similaires. Même à haute dose, il est pratiquement dépourvu d'effet hypotenseur. La tendance à provoquer de la somnolence est vraiment négligeable .

6 - La différence entre la plus petite dose donnant des

effets neuroleptiques et la dose qui induit des effets secondaires indésirables est très importante .

Au total, les expérimentations sur l'animal laissent prévoir que le pimozide peut être un médicament de choix dans le traitement oral à long terme des malades psychotiques .

M A L A D E S   E T U D I E S

E T

C O N D U I T E   D U   T R A I T E M E N T

A.- MALADES ETUDIES.-

L'étude porte sur une série de 10 malades hospitalisés dans le Service du Docteur René DIGO, à l'Hoiptal de VILLE - EVRARD. Un nombre plus important d'observations aurait pu être utilisé, mais nous avons écarté de cette étude les cas dont l'évolution n'a été suivie par nous que d'une façon partielle. Les malades sont hospitalisés en service ouvert, puis suivis en post-cure au dispensaire du secteur, par la même équipe soignante .

I.- REPARTITION SUIVANT L'AGE ET LA DUREE D'HOSPITALISATION .-

L'âge des malades, qui sont tous du sexe masculin, varie entre 29 et 70 ans, avec une majorité de malades âgés. L'âge moyen est en effet de 48 ans .

La durée moyenne d'hospitalisation est de presque 3 ans. Un cas évolue depuis moins de trois mois (sans antécédents d'hospitalisation connus), et un cas évolue depuis plus de dix ans.

II - REPARTITION SELON LE DIAGNOSTIC .-

Les observations se répartissent comme suit :

DIAGNOSTIC / AGE	25 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	TOTAL
SCHIZOPHRENIES	1	1				2
DELIRES CHRONIQUES		1			1	2
ETAT MANIAQUE		1				1
SYNDROME HYPOCONDRIAQUE			1	1	1	3
ALCOOLISME		1				1
SYNDROME DEMENTIEL					1	1
	1	4	1	1	3	10

Ce tableau montre que pour les indications thérapeutiques nous n'avons pas tenu compte d'une catégorie nosographique particulière. Mais il faut souligner que les malades ont pour la plupart été choisis dans le groupe des " cas difficiles " du pavillon, pour lesquels on ne constatait pas d'amélioration clinique, malgré une évolution prolongée .

B. - CONDUITE DU TRAITEMENT. -

I .- MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE .-

Le pimozide a été administré uniquement par voie orale, sous la forme de comprimés à 4 mg., en une seule prise à 17 heures (1).

La posologie habituelle a été de 12 mg. par 24 heures, soit trois comprimés par jour . La prescription a été établie progressivement à raison de un comprimé le premier jour, deux comprimés le troisième jour, pour atteindre trois comprimés au septième jour du traitement .

Un traitement ayant été interrompu à la suite du transfert du malade dans un service de médecine, il a été repris dès le retour du malade, après un mois d'interruption, d'emblée à la dose de 12 mg. par 24 heures, sans inconvénients .

La durée du traitement a varié de trois semaines à cinq mois .

II .- ASSOCIATIONS .-

Les associations thérapeutiques ont été fréquentes et diverses .

---

(1)- Nous remercions les Laboratoires LEBRUN de leur aide et de l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail .

1 - Les tranquillisants et les hypnotiques du soir ont généralement été maintenus.

2 - Les correcteurs n'ont jamais été prescrits systématiquement en début de traitement, qu'il s'agisse d'antiparkinsoniens ou de vaso-presseurs.

3 - Avec les neuroleptiques, il faut distinguer deux cas :

- D'une part, en l'absence de traitement antérieur, nous avons évité de prescrire d'emblée un neuroleptique en association avec le Pimozide.

- D'autre part, lorsque le malade avait un traitement neuroleptique antérieur, ce traitement était poursuivi en même temps que le Pimozide, mais progressivement diminué, et ensuite le Pimozide était prescrit seul. La substitution totale était généralement réalisée dans un délai d'une semaine .

III .- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT .-

En ce qui concerne la surveillance du traitement, nous avons essayé de déceler une éventuelle intolérance sur le plan neurologique ou général (cardio-vasculaire, digestif) par des examens cliniques hebdomadaires .

Sur le plan biologique, un bilan systématique comprenant

numération et formule sanguine, urée, glycémie et tests hépatiques, a pu être réalisé avant et après traitement . Il n'a pas été possible, compte-tenu des moyens dont nous disposions, d'effectuer parallèlement une surveillance éléctro-encéphalographique pour tous les cas .

IV . - APPRECIATION DE L'EFFICACITE .-

L'effet thérapeutique a été contrôlé avec la collaboration du personnel infirmier qui s'est particulièrement attaché, outre l'appréciation de l'amélioration clinique,à dépister une éventuelle intolérance du médicament .

Conventionnellement, les résultats ont été cotés de la manière suivante :

+++ évolution très favorable équivalant à une guérison clinique apparente ,

++ évolution favorable permettant d'envisager une réinsertion socio-professionnelle ,

+ amélioration minime ou ne se maintenant pas ,

0 effets thérapeutiques nuls ou douteux .

A côté des résultats d'ensemble, nous envisagerons une

analyse individuelle, tout particulièrement pour les cas où le médicament semble avoir eu une action discutable . Ceci se justifie, nous semble-t-il, sur le plan méthodologique afin de tenir compte des différentes variables qui entrent en jeu dans l'appréciation des résultats .

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1 .-

Monsieur N ... Dominique, 29 ans, est traité dans le service pour une schizophrénie évoluant depuis de nombreuses années . Les troubles ont débuté lors du service militaire par un passage à l'acte à l'occasion d'un raptus anxieux : le malade saute d'une fenêtre et se fracture le fémur : Il ne sait pas expliquer ce qui a motivé son geste. " Mon père m'a disputé..., je voulais aller dans la chambre prendre mes habits" , dit-il. Depuis cette époque, les périodes de rémission ont été rares et de mauvaise qualité. L'évolution est marquée par des oscillations thymiques, des périodes anxieuses délirantes avec thèmes de persécution et aussi des périodes de subexcitation discordante .

Ce malade a reçu un traitement chimiothérapique très varié sans grand bénéfice. Les neuroleptiques sont d'ailleurs mal tolérés et entrainent des troubles extra-pyramidaux importants, qui cèdent mal aux antiparkinsoniens. Alors que chaque épisode fécond délirant s'accompagne d'un véritable état de panique anxieuse faisant craindre à chaque instant une conduite suicidaire, inversement pendant certaines périodes, le malade s'enferme dans une attitude de repli autistique, devient figé, lointain et totalement apragmatique . C'est au cours d'un épisode comme celui-ci qu'un traitement par le pimozide, à la dose de 12 mg. par 24 heures, est institué .

Au bout de dix jours de traitement apparait une facili-

tation du contact, une stimulation de l'affectivité et du pragmatisme . Le malade est moins passif et peut reprendre les activités ergothérapiques qu'il avait interrompues depuis fort longtemps . Le traitement est très bien toléré, et le malade l'accepte sans réticence .

L'état du malade se stabilise à ce niveau, pendant deux mois. Ensuite survient une rechute, coïncidant avec le retour d'une permission de brève durée pendant laquelle le malade est allé dans sa famille. Cette rechute est marquée par l'efflorescence d'un délire riche et polymorphe, accompagné d'une dépression intense de l'humeur. Le langage est destructuré, rendant le discours difficilement pénétrable. Les thèmes mystiques et sexuels accompagnent les thèmes de mort et de damnation .

Le traitement est interrompu par crainte d'un raptus suicidaire .

OBSERVATION N° 2 .-

Monsieur R ... Joseph, 32 ans, est traité dans le service pour une schizophrénie évoluant depuis douze ans.

Le début des troubles remonte à l'époque où le malade quitte le séminaire dans lequel il suivait ses études pour s'engager dans l'armée. Il est réformé presque aussitôt et hospitalisé le 25 Avril 1960.

Le certificat initial fait mention d'un syndrome dépressif atypique consécutif à une bouffée délirante survenue pendant le service militaire. Le diagnostic de schizophrénie est confirmé quelques mois après, le tableau clinique réalisé étant celui d'une forme hébéphréno-catatonique. Au cours de l'évolution, les périodes d'amélioration permettant une sortie sont rares et de courte durée. La famille, très coopérante au début, finit par prendre ses distances. A partir de 1967, le malade est pratiquement hospitalisé sans interruption, jusqu'à ce jour et le tableau clinique se transforme. Le certificat du 25 Janvier 1972 fait mention d'une schizophrénie paranoïde en pleine évolution avec délire polymorphe, euphorie, agitation psycho-motrice, instabilité et logorrhée.

Malgré une chimiothérapie à hautes doses, l'état clinique ne va pas se modifier : le délire reste florissant, le malade est hyperactif, il parle et marche sans arrêt, sans anxiété apparente .

Au cours des entretiens, sa pensée est floue, diffluente

et imprécise mais très minutieuse sur les points de détail sans importance. L'expression affective comporte un fond d'indifférence relative à son sort qui dissimule mal une certaine inquiétude. Il est surtout préoccupé d'une invention à laquelle il travaille en secret, mais dont il ne veut pas parler. Il prépare un rapport, dit-il, qu'il remettra " au service du contre-espionnage de la recherche médicale et scientifique " . Le sommeil est aussi gravement perturbé et le malade passe des nuits à écrire des lettres où il fait état de sentiments de persécution et de troubles secondaires en rapport avec le traitement .

Devant l'irréductibilité de cet épisode fécond qui entraine aussi une altération de l'état général, on associe au traitement antérieur 12 mg. de Pimozide par 24 heures. Après 15 jours, on décide de prescrire le Pimozide associé au Nozinan et de supprimer les autres neuroleptiques. Une légère amélioration se dessine malgré la persistance d'un délire paranoïde riche . Le malade a un comportement plus cohérent, il est moins instable, se montre plus sociable et recherche le contact .

Le mouvement évolutif ne va pas se poursuivre et après trois mois de traitement, l'amélioration se maintient à ce niveau, caractérisée par l'irréductibilité du délire paranoïde.

OBSERVATION N° 3 .-

Monsieur C ... Pierre, 35 ans, est hospitalisé dans le service pour un état d'excitation hypomaniaque avec troubles du comportement et des conduites sociales .

Dans ses antécédents, on relève une bouffée délirante à thèmes religieux à 18 ans, et un épisode dépressif en 1961 .

L'hospitalisation actuelle a été provoquée par l'épouse qui tolérait mal l'hyperactivité physique et psychique de son mari. Elle s'inquiétait des projets de celui-ci : mise en vente de sa maison et de sa voiture pour acheter un autre appartement, reprise intensive des activités sportives abandonnées depuis 6 ans, perte du sommeil. A l'entrée, le malade présente un discours relativement cohérent, sans fuite des idées, mais il est logorrhéique, fait des jeux de mots et des calembours. Il se montre hyperémotif et ébauche au cours de l'entretien des crises de larmes, puis reprend son attitude enjouée. Il n'a pas d'idées délirantes manifestes ni d'idées de grandeur. Cependant malgré sa bonne situation matérielle, ses projets paraissent déréels et il est placé sous sauvegarde de justice .

Un traitement par le pimozide est institué à raison de 12 mg. par 24 heures. Cette posologie sera établie progressivement en 4 jours, en association avec 25 mg. de Nozinan au coucher. Sous traitement, le malade se montre très coopérant et conscient de son

état dysphorique. Les troubles vont régresser très rapidement.

Il quitte le service au bout de 53 jours d'hospitalisation pour se rendre dans une maison de convalescence avec pour traitement 12 mg. de Pimozide , soit 3 comprimés par jour, à 17 heures , et quarante gouttes de Nozinan en trois prises .

Le malade est réhospitalisé dans le service 15 jours après. Il fait une rechute sur un mode dépressif grave. Il présente une douleur morale, un sentiment péjoratif de son avenir, et des idées de suicide. L' état somatique est satisfaisant, on note simplement une constipation opiniâtre.

Le Pimozide est interrompu, et la récupération va être rapide sous antidépresseurs . La thymie se stabilise, les idées péjoratives s'estompent. Le malade peut quitter le service au bout de trois semaines et reprend son travail. Il est actuellement suivi au dispensaire du secteur. Son équilibre se maintient .

OBSERVATION N° 4 .-

Monsieur R ... Antoine, 63 ans, est traité dans le Service pour un syndrome hypocondriaque évoluant depuis quatre années .

Il s'agit d'un transplanté, réfugié espagnol, qui s'est installé en France en 1939 lors de la guerre civile. Il a perdu tout contact avec sa famille et n'est jamais retourné dans son pays d'origine. Il a travaillé comme peintre en bâtiment mais ne s'est jamais intégré d'une manière satisfaisante sur le plan social.

A l'entrée dans le service, le 16 Mai 1970, il présente un état dépressif grave mais sans signes de la série mélancolique. Il fait état de préoccupations hypocondriaques multiples. Il prend de nombreux médicaments " pour les jambes, l'estomac, la respiration, le sommeil ...". Aucun d'entre eux ne lui apporte de soulagement. Au cours de l'hospitalisation, il revendiquera constamment des séances complémentaires et un changement périodique de médications.

Un bilan somatique clinique et para-clinique est effectué. Il ne met pas en évidence d'affection organique évolutive. L'inventaire des plaintes somatiques n'apporte aucune amélioration non plus que le refus de reprendre constamment les investigations para-cliniques et les consultations spécialisées .

Toutes les préoccupations du malades sont centrées sur son

corps et il lui est impossible d'exprimer son vécu autrement que par le biais de la souffrance de ses organes. Quand on essaie de parler de sa biographie, il revient très vite à ses diverses plaintes.

L'évolution est dominée par l'apparition épisodique d'un sentiment d'incurabilité et d'une aggravation de l'état dépressif faisant craindre un passage vers un état mélancolique. Par ailleurs, des éléments de détérioration et d'affaiblissement intellectuels viennent infiltrer le fonctionnement mental.

A l'occasion d'une demande de changement de traitement, on décide de prescrire le pimozide à la dose de 12 mg. par 24 heures associé au Valium et au Dogmatil que le malade recevait antérieurement. Au bout de trois semaines de traitement, le malade fait état d'une amélioration de son sommeil mais il se plaint d'impatience des membres inférieurs et de tremblements. On retrouve des plaintes de ce type dans ses antécédents, mais il s'agit de troubles subjectifs qui ne sont pas objectivités à l'examen clinique. Nĕanmoins un antiparkinsonien est associé au Pimozide, sans que le malade éprouve un sentiment d'amélioration.

Au 35ème jour de traitement, bien que Monsieur R ... n'ait jamais jusqu'alors extériorisé d'idées de suicide, il fait une tentative d'autolyse par strangulation sans conséquences somatiques, grâce à l'intervention du personnel soignant . Il raconte que son suicide n'était pas médité : " de toute façon, je

ne sais pas si j'aurais réussi car il y avait en moi quelqu'un qui voulait mourir et quelqu'un qui voulait vivre " , dit-il.

Le traitement par le Pimozide est interrompu et remplacé par un traitement antidépresseur.

Le malade critique sa tentative de suicide qu'il considère comme absurde mais ses plaintes hypocondriaques persistent, inchangées .

OBSERVATION N° 5 -

Monsieur M ... Mohamed, âgé de 47 ans, est hospitalisé dans le service en décembre 1971 .

Il a déjà fait l'objet de plusieurs internements (de 1966 à 1969) pour un syndrome hypocondriaque post-traumatique. En effet, en 1966, Monsieur M... a été victime d'un traumatisme crânien sans perte de connaissance sur le lieu de son travail. Dans ses antécédents, on relève aussi une hospitalisation dans un service de pneumologie pour une tuberculose pulmonaire dont l'évolution a été enrayée par le traitement .

A l'entrée dans le service, Monsieur M... manifeste des troubles du comportement. Il refuse de manger, il menace les autres malades et les infirmiers. En présence du médecin, il adopte une attitude de semi-prostration, il a une très mauvaise compréhension de ce qu'on lui dit, et répond le plus souvent à côté . Il raconte que depuis son traumatisme crânien, il se sent malade et fatigué (bien que le traumatisme semble avoir été tout à fait bénin). Il se plaint de troubles du sommeil, d'anorexie ayant entrainé un amaigrissement, et de céphalées frontales hautes. L'examen neurologique est négatif. Le tracé électro-encéphalographique ne montre pas de foyer initatif. La thymie est dépressive et un sentiment d'incurabilité est exprimé en même temps que des plaintes hypocondriaques. Monsieur M... a des hallucinations auditives. Il parle avec le premier ministre. Il dit être en relation avec " le Marabout" qui lui parle de sa maladie.

Un traitement classique est institué qui apporte une amélioration suffisante pour qu'une première permission d'essai soit envisagée après trois mois d'hospitalisation.

Monsieur M... rentre dans sa famille. Il est marié, père de six enfants de 7 à 14 ans. Sa femme travaille, mais l'atmosphère familiale est conflictuelle. La permission se passe mal.

Par la suite, l'hospitalisation va se prolonger sans que l'épouse accepte d'autres permissions. Elle dit qu'elle a peur de son mari, il est trop " nerveux ", il est jaloux, et il l'empêcherait de travailler . Le malade semble impressionné par l'attitude de sa femme et lui-même est réticent pour aller en permission. " Ca me donne trop mal à la tête .." , dit-il. Il refuse aussi de participer aux activités de groupe intra ou extra-hospitalières.

Le 10 Juin 1972, un traitement par le Pimozide est institué à raison de 4 mg. par jour au début puis à la dose de 12 mg. par 24 heures, soit trois comprimés en une seule prise. Au début, le produit est associé à la Terfluzine, il sera poursuivi seul au bout de quinze jours. On assiste à une disparition des hallucinations auditives, à une mise à distance du vécu délirant, au rétablissement d'un sommeil de bonne qualité.

Malgré l'attitude hostile de l'épouse, l'évolution favorable se confirme et le malade peut bénéficier de plusieurs permissions de longue durée. La sortie définitive a lieu après dix mois d'hospitalisation. Le malade envisage de retourner en convalescence dans son pays d'origine .

OBSERVATION N° 6 .-

Monsieur K ... Belkacem, 56 ans, est un transplanté Nord-Africain, hospitalisé le 10 Septembre 1970 pour un état d'anxiété psychotique avec hallucinations visuelles et auditives menaçantes et préoccupations hypocondriaques..

Dans ses antécédents, on relève deux hospitalisations en 1967 et 1970 à l' Hopital Psychiatrique de BLIDA. A l'entrée, il explique qu'il est malade " comme quand il était à BLIDA ". Ses hallucinations visuelles et auditives surviennent dans la rue. Elles représentent des personnages qui le menacent par le geste et par la parole. Il craint de sortir seul, une présence à ses côtés le rassure. Un traitement classique est institué qui apportera une amélioration suffisante pour envisager une sortie d'essai après 9 mois d'hospitalisation.

Une rechute a lieu très précocement sur un mode hypocondriaque. Le malade se montre assez revendicatif, demande des examens complémentaires, lhypocondrie semble évincer les phénomènes psycho-sensoriels.

Il se plaint de troubles fonctionnels variés, et plus particulièrement de céphalées, de sensations vertigineuses et d'une grande asthénie.

Devant l'absence d'amélioration malgré la reprise du traitement antérieur, on prescrit le Pimozide à la dose de 12 mg. par

24 heures. Les plaintes hypocondriaques diminuent, mais on ne constate pas d'amélioration franche . Le malade reste isolé, apragmatique et presque autistique. Les échanges au cours des entretiens à visée psychothérapique restent très pauvres. D'ailleurs le malade évite le contact même avec les autres malades qui ont la même origine ethnique que lui.

Malgré l'aspect défavorable du pronostic, le traitement est poursuivi et ce n'est qu'au bout de deux mois que le comportement du malade se transforme. Il participe spontanément aux activités du pavillon , reprend contact avec les autres malades en s'adressant directement au service social afin qu'on l'aide à trouver un logement.

L'évolution favorable semble se confirmer actuellement .

OBSERVATION N° 7 .-

Monsieur B... Jacques est âgé de 36 ans lorsqu'il entre dans le service le 18 août 1967 pour alcoolisme chronique chez un débile mental.

Dans ses antécédents, on note une hospitalisation en 1945 dans un service d'enfants pour une atteinte neurologique au sujet de laquelle on a peu de précisions. Ce malade a toujours eu une vie sociale marginale et a toujours vécu seul.

L'entrée dans le service est motivée par l'imminence d'un accès de délire subaigu. Monsieur B... présentant des troubles du comportement à son domicile et menaçant ses voisins, ceux-ci ont fait appel aux services de police. A son arrivée, le malade tient des propos incohérents et présente des phases d'agitation entrecoupées de période de prostration, des troubles de l'orientation temporo-spatiale, des tremblements des doigts et de la langue. L'examen somatique met en évidence les séquelles de son atteinte neurologique infantile et les complications de l'intoxication éthylique chronique : insuffisance hépatique se manifestant par des troubles hémorragiques et polynétrite des membres inférieurs.

Le traitement permet une sédation rapide de l'accès aigu, et au bout de quelques jours, le malade est capable de raconter son histoire. On apprend qu'il vit seul dans le logement de ses

parents décédés. Sa soeur aurait racheté ce logement et prétendrait l'expulser. Il n'a jamais été marié. Il a travaillé comme spiraleur dans une usine de caoutchouc de 1945 (sortie de l'hopital de Vaucluse) à 1955. Cette usine a fermé et depuis il n'a pas eu de travail stable. Depuis trois mois il vit de " la biffe " (il fouille dans les poubelles). Il explique que ce sont les voisins qui ont alerté la police. Il s'était disputé avec eux à plusieurs reprises car ils lui reprochaient de dormir dans l'escalier.

L'hospitalisation va être suivie d'une longue période au cours de laquelle le malade présentant une tonalité dépressive de l'humeur va évoluer vers l'apragmatisme et l'apathie. Il reste cloîtré dans sa chambre, s'alimente plus ou moins bien, n'envisage plus son avenir. Cinq années vont ainsi s'écouler marquées par les permissions de sortie qu'il utilise pour s'enivrer. Au cours des épisodes d'intoxication aigue, le malade se montre plutôt sthénique et revendicatif, et même quelquefois persécuté : " on m'a tendu un piège, un flic me connaissait et m'a donné de l'argent pour me faire boire et pour me ramasser après ... " , raconte Monsieur B ... au retour d'une permission mouvementée .

Complètement isolé sur le plan familial et totalement désinséré sur le plan social, peu à peu rejeté par les soignants qui tolèrent mal ses " saoûleries ", le malade oscille entre une attitude de retrait et d'apragmatisme et entre une attitude d'agressivité et de revendication avec une tendance interprétative. Le 12 juillet 1972, on prescrit à Monsieur B... 4 mg. de Pimozide par

jour, associé à du Valium et du Nozinan. La posologie du Pimozide est portée progressivement à 12 mg. par 24 heures, en une seule prise.

Après trois semaines de traitement, on constate une amélioration du contact, une demande de participation aux activités ergothérapiques, une meilleure relation avec les autres malades.

Au début du mois de septembre, à l'occasion d'une permission le malade reprend son intempérance, mais pour la première fois il ne rentre pas ivre-mort. Il présente un discret tremblement des extrémités, mais n'est pas agressif et semble plutôt embarrassé de son état.

Le traitement est poursuivi actuellement, et l'évolution favorable semble se confirmer, sans qu'à aucun moment le malade n'ait présenté de troubles secondaires. Le pronostic reste réservé du fait des difficultés de réadaptation socio-professionnelle .

OBSERVATION N° 8 .-

Monsieur L ... René, 70 ans, a été hospitalisé le 18 Janvier 1967 pour une dépression d'involution et un état déficitaire.

Agé de 65 ans quand il arrive dans le service, Monsieur L... présente un aspect prématurément vieilli et un véritable état de misère physiologique. Il est aussi atteint d'une surdité incomplète semblant évoluer depuis plusieurs années.

L'activité psychique est globalement perturbée. Il existe des troubles de l'orientation temporo-spatiale, des troubles amnésiques antéro-rétrogrades et une altération du jugement. La thymie est dépressive.

L'examen neurologique ne révèle pas de signes de localisation. On retrouve cependant des éléments dysphasiques discrets non systématisés .

L'ensemble du tableau est celui d'un affaiblissement intellectuel global chez un sujet dont l'état somatique est médiocre. L'étiologie semble d'origine mixte, d'une part vasculaire, d'autre part liée à un appoint éthylique.

L'évolution dans le service est marquée sur le plan somatique par l'apparition d'affections intercurrentes, le plus

souvent à localisation broncho-pulmonaire , qui ne mettent à aucun moment la vie du malade en danger .

Sur le plan psychiatrique, on assiste à une diminution de l'activité psycho-motrice, à la perte des relations avec l'entourage, à l'installation d'un désintérêt global.

Le malade reçoit des médications à visée vasculaire cérébrale, une polyvitaminothérapie B_1 B_6 B_{12} et des biotrophiques généraux sans grand succès. A l'occasion d'une période d'agitation nocturne, un traitement par le Pimozide est tenté à partir du 27 Mai 1972, au début à la dose de 4 mg. par 24 heures. La posologie sera portée à 8 mg., soit 2 comprimés par 24 heures au bout d'une semaine. Après 20 jours de traitement, apparait une amélioration spectaculaire marquée par une recherche du contact, une participation aux activités au sein du pavillon. Le malade semble même relativement mieux orienté, parle de ce qu'il a lu dans le journal et finit par demander une permission. L'amélioration se confirme et actuellement le malade bénéficie de permission régulières qui montrent un comportement adapté. Il est malheureusement impossible de faire une sortie définitive du fait de l'isolement familial.

OBSERVATION N° 9 .-

Monsieur B... Michel est un malade de 61 ans, d'origine roumaine, qui a été transféré dans le service le 21 Octobre 1969, Il avait été hospitalisé pour la première fois trois ans auparavant à l'Hopital de Villejuif où l'on faisait mention d'un état dépressif, d'une désintertion sociale et de plusieurs tentatives d'autolyse liées à des problèmes professionnels.

Après avoir été traité, le malade bénéficiait d'un placment familial dans la perspective d'une réadaptation socio-professionnelle. Ce mode d'assistance devait échouer en raison des problèmes sexuels,(propositions répétées de rapports avec ses "nourrices") malgré les changements des familles d'accueil. Le malade est alors tranféré dans le service.

A l'entrée, il a une présentation figée, il parle d'une voix lente et monocorde. Le contact est froid et distant. Il dit qu'il vit en France depuis 1948. Il n'a pas de qualification professionnelle. Il a été légionnaire en Indochine pendant quatre ans. Il a été ensuite teinturier, mais son affaire a échoué. Il vit dans un état complet d'isolement social et ne sera jamais visité pendant son hospitalisation. Il parle avec un détachement apparent de ses tentatives de suicide : " une fois avec un rasoir, une fois avec le gaz. C'est parce que je n'avais pas de travail, on a voulu me faire du mal, on m'a pris mes clients ..." .

Alors qu'il n'extériorise pas à l'entrée d'idées délirantes, le lendemain il parle d'une speakerine de la télévision avec laquelle il est en communication, elle lui parle tous les jours, elle lui demande de l'épouser. Les hallucinations auditives et le délire érotomaniaque s'accompagnent d'un syndrome d'influence, de thèmes d'invention et de plaintes hypocondriaques.

Malgré un traitement classique, l'expérience délirante se prolonge. Le 10 Juin 1972, le malade reçoit 4 mg. de Pimozide associé à 75 mg. de Nozinan par 24 heures. Après 3 jours de traitement, la posologie du Pimozide est portée à 12 mg. soit 3 comprimés par 24 heures. La posologie du Nozinan est inchangée.

Après 30 jours de traitement, Monsieur B... est toujours halluciné mais semble moins anxieux et le syndrome d'influence a disparu. Le traitement est interrompu au mois d'Août alors que le malade est trasféré à l'Hopital général pour le diagnostic d'une pleurésie séro-fibrineuse d'apparition brutale. A son retour dans le service deux mois après, il est très halluciné, persécuté et anxieux. Il pense que " ce sont les autres qui l'ont rendu malade", il a vu son père à la télévision, il a peur qu' "on" le tue.

On reprend le traitement antérieur, d'emblée à la dose de 12 mg. de Pimozide par 24 heures, associé au traitement antituberculeux qui a été prescrit à l'Hopital général. On voit l'anxiété se dissiper, le vécu délirant être moins actif, tandis que le

sommeil se normalise. Cette amélioration survient dès le huitième jour de la reprise du traitement qui est bien toléré et a pu être associé sans inconvénient apparent aux médications à visée pulmonaire.

L'évolution favorable s'est confirmée sur le plan clinique mais le malade est encore hospitalisé dans l'attente d'une possibilité de réinsertion socio-professionnelle .

OBSERVATION N° 10 .-

Monsieur D ... Eugène, 40 ans, est hospitalisé le 27 Mars 1972 pour un délire d'interprétation aigu avec idées de persécution et appoint éthylique.

Dans ses antécédents, on note une hospitalisation en 1968 à l'Hopital de Villejuif pour un état dépressif à type de raptus anxieux. Il est revu en 1969 et 1970 à l'occasion de manifestations cyclothymiques et bénéficie alors d'un traitement ambulatoire. Le malade rompt par la suite sa relation avec son thérapeute.

L'épisode actuel semble avoir été déclenché par un accident de la voie publique : " on a voulu me tuer par un accident de voiture, c'est un coup monté " , dit-il .

Dès le premier entretien, le malade extériorise ainsi un délire à mécanisme interprétatif et à thèmes de persécution. Il veut faire un procès pour l'accident dont il a été victime, il y a une semaine. Il pense que sa femme le trompe, il en veut à son employeur qui l'aurait menacé de mort .

Pendant son hospitalisation, il profitera d'une fugue pour aller se plaindre au commissariat de vol, d'agression . Dans le pavillon même, il se dit menacé par " plusieurs malades communistes " .

L'état somatique de Monsieur D... est satisfaisant. L'électro-encéphalogramme montre un tracé irritatif dans son ensemble, très sensible à la stimulation lumineuse intermittente. Un traitement antipsychotique classique est institué. Au bout d'un mois, Monsieur D... est plus calme, moins anxieux, moins persécuté mais le délire est toujours sous-jaccent.

Il continue à revendiquer pour des vétilles, mais il accepte de participer aux activités ergothérapiques. Deux mois après son hospitalisation, une première permission montre un comportement extérieur adapté. L'évolution favorable se confirme au cours des permissions plus prolongées. Mais au mois d'Aout 1972, se manifeste une intolérance aux neuroleptiques. Le malade a un aspect figé et présente des tremblements importants, malgré les antiparkinsoniens. C'est alors que l'on décide de substituer au traitement précédent le Pimozide à raison de 12 mg. par 24 heures. Le changement de traitement est réalisé progressivement, avec une augmentation du Pimozide parallèle à la diminution des neuroleptiques antérieurement prescrits. Le produit est remarquablement toléré par le malade tandis que se confirme l'amélioration des relations avec l'entourage et une prise de distance vis à vis du vécu délirant. Parallèlement, un électro-encéphalogramme de contrôle montre un tracé moins irritatif que le précédent. Le malade peut quitter le service après sept mois d'hospitalisation. Il est régulièrement suivi au dispensaire du secteur. Le pronostic semble favorable .

RESULTATS THERAPEUTIQUES

I - TOLERANCE GENERALE et EFFETS SECONDAIRES .-

Aucune manifestation d'intolérance ne s'est révélée sur le plan clinique. Aux posologies utilisées, les courbes de pouls et de tension artérielle, surveillées quotidiennement n'ont pas subi de variations anormales. Il n'y a pas eu, non plus, de modification des constantes biologiques qui avaient été mesurées avant le traitement .

Quant aux effets secondaires neurologiques, ils ont pratiquement été nuls, même chez les malades qui avaient témoigné d'une sensibilité particulière aux neuroleptiques classiques. La prescription d'antiparkinsoniens n'a été nécessaire que dans un cas (observation N° 4) sans que l'on puisse absolument mettre en cause le produit . Il s'agissait de troubles dyskinétiques à type d'akathisie, mais le malade s'était déjà plaint de phénomènes de ce genre alors qu'il n'avait pas de traitement neuroleptique .

II - EFFETS THERAPEUTIQUES GLOBAUX .-

Indépendamment du diagnostic, les résultats globaux montrent 40 % d'amélioration franches et durables. Il s'agit de patients que nous continuons à suivre au dispensaire et pour lesquels nous avons un recul égal ou supérieur à trois mois .

RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS AVEC LE PIMOZIDE

DIAGNOSTIC	NOMBRE de CAS	+++	++	+	0
SCHIZOPHRENIE	2	—	—	2	—
DELIRES CHRONIQUES	2	1	1	—	—
ETAT MANIAQUE	1	—	—	—	1
SYNDROME HYPOCONDRIAQUE	3	1	1	—	1
ALCOOLISME	1	1	—	—	—
SYNDROME DEMENTIEL	1	1	—	—	—
TOTAL	10	4	2	2	2
%	100 %	40 %	20 %	20%	20 %

TABLEAU V

Il faut aussi mettre à l'actif du produit les bons résultats obtenus dans les observations n° 7 et n° 8, bien que les possibilités de réinsertion socio-professionnelles soient difficiles à envisager .

Compte-tenu du peu de réaction aux traitements classiques des malades que nous avons choisis, les résultats d'ensemble récapitulés dans le tableau V nous paraissent très favorables.

III - ETUDE ANALYTIQUE .-

Bien que les malades traités constituent une population hétérogène, les observations que nous avons faites à l'issue du traitement permettent d'analyser plus particulièrement l'action du Pimozide au niveau des manifestations productives de la psychose (notamment les hallucinations et le délire), des manifestations déficitaires (ralentissement psycho-moteur et retrait affectif) et au niveau de la thymie .

1- Manifestations productives de la psychose :

Hallucinations et délire .

Le Pimozide nous a paru avoir un effet antipsychotique global au niveau des manifestations délirantes (observations 5, 9, 10). L'action hallucinolytique est particulièrement efficace alors que la réduction des convictions délirantes est plus progressive .

2 - Manifestations déficitaires :

Ralentissement psycho-moteur et retrait affectif .

Le produit a un effet incontestable à ce niveau qui mérite d'autant plus d'être souligné, que l'on connait les déceptions inhérentes au traitement des malades caractérisés par le vide idéïque et l'attitude de repli, rendant impossible l'abord psycho-thérapique. L'effet du Pimozide se manifeste par la facilitation du contact, l'augmentation du niveau pragmatique des malades, la meilleure adaptation au cadre institutionnel et une coopération active à la thérapeutique .

3 - Action sur la thymie .

Malgré l'aspect subjectif de nos observations, il nous semble nécessaire d'insister sur l'éventuel effet dépresseur du produit qui n'est pas signalé dans les travaux cliniques que nous avons consultés .

Dans le cas de l'observation n° 3, cet effet se marque par une rechute précoce sous la forme d'un état dépressif alors que le Pimozide avait été prescrit pour enrayer un état hypocondriaque. Si l'on considère la posologie utilisée et la durée du traitement, il est peu probable que l'on puisse incriminer une surcharge thérapeutique. On peut évoquer, par contre, une sensibilité particulière du malade, ou encore une inversion spontanée de l'humeur qui aurait pu tout aussi bien avoir lieu en l'absence de traitement, comme on le constate quelquefois dans

les psychoses maniaco-dépressives .

Dans l'observation n°4, la tentative de suicide s'inscrit dans un contexte de désinhibition psycho-motrice et la question qui se pose est celle de savoir si le produit a un effet spécifiquement dépresseur, ou s'il s'agit d'une dépression réactionnelle à la prise de conscience du malade .

Cette question est d'importance car si l'on se place dans cette dernière hypothèse, la réaction dépressive ne doit pas être considérée comme un échec du traitement mais comme un remaniement des mécanismes de défense, secondaire à la stimulation psychique et à l'action désinhibitrice . Dans cette perspective, il s'agit d'un effet positif du traitement, à condition de pouvoir aider le malade à dépasser la simple prise de conscience de son infirmité psychique, en se situant au niveau du réaménagement des pulsions jusque là réprimées et en tenant compte de leurs possibilités de réalisations .

On rejoint ainsi le problème des critères d'amélioration de la maladie mentale qui pour Deniker " doivent rester très individuels, tenir compte d'autres facteurs que l'évolution propre de la maladie et notamment de la qualité de l'encadrement familial, social et médical proposé au malade après sa sortie . "

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action thérapeutique , la tolérance et les effets secondaires du Pimozide chez 10 patients psychotiques, hospitalisés en service psychiatrique ouvert, puis suivis en post-cure au dispensaire du secteur, par la même équipe médicale .

Le Pimozide est un antipsychotique actif par voie orale, tout à fait remarquable par sa grande tolérance et par son action prolongée permettant une seule prise par 24 heures .

Il a peu d'effets hypno-sédatifs mais une étude clinique plus large semble nécessaire pour confirmer l'éventualité d'un effet dépresseur .

Nous insisterons particulièrement sur l'action désinhibitrice, antiautistique, sur la stimulation de l'affectivité et du pragmatisme qui permettent une amélioration du contact et facilitent la prise en charge thérapeutique .

Enfin, le Pimozide nous paraît être une médication de relai de premier plan, pour le traitement au long cours des psychoses chroniques, une fois passée la phase aigue, d'autant que les effets thérapeutiques ne s'accompagnent pas d'effets secondaires moteurs qui pourraient gêner la réinsertion socio-professionnelle .

BIBLIOGRAPHIE

1. BALIMT (M)
Le médecin, son malade et la maladie
PAYOT .1966.

2. BENOIT (Ic)
Médicaments psychotropes et psychothérapie.
Encyclopédie médico-chirurgicale,Psychiatrie, 1965,5.

3. BERTHELIER (R), LE RENARD (C), GAMMA (A), MORTIER (D) et HENNE (M) .
Les états dépressifs à expression somatique chez le
Nord-Africain Musulman transplanté .
Congrès de Psychiatrie et Neurologie .Milan 1970 .

4. BRASSEUR (R)
Essais cliniques du Pimozide dans le traitement des
psychoses chroniques.
Congrès de Psychiatrie et Neurologie .Bruxelles 1969.

5. BRISSET (CH) et RICHARD (M) .
Chimiothérapie et Psychiatrie.
Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie, p.37,860 B30

6. DELAY (J) et DEMIKER (P) .
Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments
neuroleptiques .
Rapport . Symposium Internationnal des médicaments psychotropes
Milan 1957 .

7. DELAY (J) et DEMIKER (P) .
Méthodes chumiothérapiques en Psychiatrie. Les nouveaux médi-
caments psychotropes.
Masson et Cie . Paris. 1961 .

8. DELAY (J) et DEMIKER (P) .
Récents progrès des chimiothérapies psychiatriques.
Revue du Praticien . 12, 43, 1962 .

9. DELAY (J) et DEMIKER (P) .
Les effets secondaires des neuroleptiquas.(Colloques sur les neuroleptiques et leurs effets secondaires. Paris 16 Novembre 1969) . L'Encéphale 53 n°1- 103- 108- 1964 .

10. DELAY J) et DEMIKER (P) .
" Lacunes et besoins en matière de neuroleptiques" (The present status of psychotic drugs, Proceed of the sixth intem.Congress of the CINP) Tarragone 1968 .
Excepta Medica Foundation, Amsterdam 1969 .

11 . EY (H), BERNARD (P), BRISSET (Ch).
Manuel de Psychiatrie .
Masson et Cie . PARIS .1963 .

12. GREEN (A) .
Chimiothérapies et Psychothérapies.
L'Encéphale 50, n°1 , 29 à 101 - 1961

13. JANSSEN (P.A.J.) and NIEMEGEERS (C,J,E), SCHELLEKENS (K.N.L), DRESSE (A), LEMAERTS (F.N.), PINCHARD (A), SCHAPER (W.K.A.) , VAN NUETEN (J.M.) and VERBBRUGGEN (F.J.) .
Pimozide, a chemically novel higly potent and orally long-acting neuroleptie drug. Part. I : The comparative pharmacology of Pimozide, halopéridol and chlorpromazine.
ARZNEIMITTEL . FORSCHUNG . 18. 1968 .

14. JANSSEM (P.A.J .) and ALLEWIJN (F.T.N.) .
Pimozide, a chemically novel higly potent abd orally long-acting neuroleptie drug. Part.II : Kinetic Study of the distribution of Pimozide and metabolites in brain, liver and bloed of the wistar Rat.
ARZNEIMITTEL . FORSCHUNG . 18. 1968 .

15 . JANSSEM (P.A.J.) and SOUDJIM (W), VAN WIDJUGAARDEM (I)
DRESSE (A);
Pimozide, a chémically novel higly potent ans orally long-acting neuroleptie drug. Part. III : Regional distribution of Pimozide and of Haloperidol in the dog brain.
ARZMEIMITTEL . FORSCHUNG . 18.1968 .

16. PERIVIER , HOUSSAIT, FROGE, Mme GILBERT et MATHYS .
Etude d'un nouveau neuroleptique original, le Pimozide.
Annales médico-psychologiques . 2 (3). 430.433.(1971) .

17 . PIMARD (G), PRENOVEAU (Y) , FLIESSEM (W), ELIE (R), BIELMANN (P), LAMONTAGNE (Y), TETREAULT (L).
Le Pimozide et les Schizophrènes chroniques.
Congrès de la Psychiatrie et Neurologie . Caen .1971 .

18. RACAMIER (Pc) .
Le psychanalyste sans divan. Essais sur certains mécanismes institutionnels . p. 377. 389.
Payot . Paris.1970.

19 . WAUTERS (A)
Essais sur la phénoménologie du Pimozide .
Congrès Psychiatrie et Neurologie . Bruxelles . 1971 .

S O M M A I R E

	PAGE
INTRODUCTION	1
PHARMACOLOGIE	3
MALADES ETUDIES et CONDUITE DU TRAITEMENT	17
OBSERVATIONS	24
RESULTATS THERAPEUTIQUES	48
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAPHIE	55